

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1914-1915

N° 1

ÉTUDE
DES TRANSPOSITIONS MOLÉCULAIRES

DANS LA SÉRIE DU PHÉNYLCYCLOHEXANE

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 12 décembre 1914

PAR

Marcel LE BRAZIDEC

Pharmacien de 1^{re} classe,
Ancien interne des Hôpitaux de Paris et des Asiles de la Seine.

JURY

{ MM. BÉHAL, Président.
VILLIERS, Professeur.
BOUGAULT, Agrégé.

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

—
1914

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1914-1915

N°

ÉTUDE
DES TRANSPOSITIONS MOLÉCULAIRES
DANS LA SÉRIE DU PHÉNYLCYCLOHEXANE

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 12 décembre 1914

PAR

Marcel LE BRAZIDEC

Pharmacien de 1^{re} classe,
Ancien interne des Hôpitaux de Paris et des Asiles de la Seine.

JURY

{ MM. BÉHAL, Président.
VILLIERS, Professeur.
BOUGAULT, Agrégé.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1914



PERSONNEL DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GAUTIER, Directeur, ✱, ② I.
BOURQUELOT, Assesseur, ✱, ② I.
E. MUSSON, Secrétaire, ✱, ② I.

PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, O. ✱, ② I. Botanique générale.
VILLIERS, ✱, ② I. Chimie analytique.
BOURQUELOT, ✱, ② I. Pharmacie galénique.
GAUTIER, ✱, ② I. Chimie minérale.
RADAIS, ✱, ② I. Cryptogamie.
BÉHAL, O. ✱, ② I. Chimie organique.
PERROT, ✱, ② I. Matière médicale.
COUTIÈRE, ✱, ② I. Zoologie.
BERTHELOT, ② I. Physique.
GRIMBERT, ✱, ② I. Chimie biologique.
MOUREU, ✱, ② I., Membre de l'Institut. Pharmacie chimique.
LEBEAU, ② I. Toxicologie.
DELÉPINE, ② I. Hydrologie et Hygiène.

Directeur honoraire : M. GUIGNARD, O. ✱, ② I.

Professeurs honoraires : M. JUNGFLEISCH, O. ✱, ② I. et BOUCHARDAT, O. ✱, ② I.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. VALEUR, ✱, ② I.
BOUGAULT, ② I.
GUÉRIN, ② I.
HÉRISSEY, ② I.
SOMMELET, ② I.

MM. DAMIENS.
GORIS, ② I.
LAUNOY, ② I.
SARTORY, ✱, ② A.

CHARGÉS DE COURS :

MM. GUERBET, ② I., Minéralogie. N., Législation et déontologie pharmaceutiques.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ② I. Chimie générale.
COUSIN, ② I. Chimie analytique.
SOUÈGES, ② A. Micrographie.
MOURLOT, ② I. Physique.
BARTHELAT, ✱, ② I. Microbiologie.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. JAVILLIER, ② I.

Bibliothécaire en chef : M. DORVEAUX, ② I.

A MES PARENTS

*J'offre ce faible témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BÉHAL

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Respectueux hommage.

A MONSIEUR M. TIFFENEAU

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
PHARMACIEN DE L'HOPITAL BOUCICAUT

*Témoignage de reconnaissance
et d'entier dévouement.*

A MESSIEURS LES PHARMACIENS EN CHEF

DERIVEAUX

D^r THABUIS

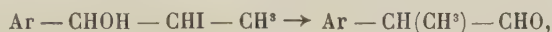
LÉVÊQUE

En souvenir des années que j'ai passées près d'eux.

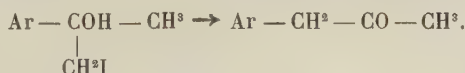
INTRODUCTION

On sait que les iodhydrines aromatiques dans lesquelles l'atome d'iode est en position β , par rapport au noyau aromatique, sont transformées par le nitrate d'argent en composés aldéhydiques ou cétoniques, possédant une structure nouvelle par suite d'une transposition moléculaire consistant dans la migration du radical aromatique (migration phénylique).

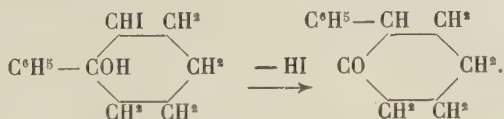
Avec une iodhydrine dérivée d'une chaîne linéaire, il y a formation d'aldéhydes ramifiées (¹) :



tandis qu'avec une iodhydrine dérivée d'une chaîne ramifiée, on obtient un composé cétonique linéaire (²) :



Il en résulte qu'avec une iodhydrine dérivée du phénylcyclohexène, c'est-à-dire d'un carbure aromatique à chaîne ramifiée, on doit obtenir un corps cétonique, la phénylcyclohexanone, conformément à l'équation :

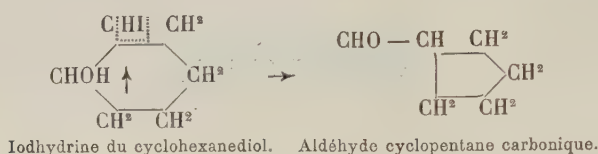


Toutefois, l'étude des iodhydrines du cyclohexanediol et de ses homologues a montré que celles-ci subissent, sous l'action de

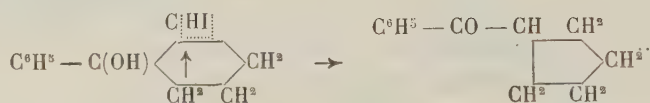
1. BOUGAULT : *Ann. Ch. et Ph.* [7], t. 25, p. 196.

2. TIFFENEAU : *Ann. Ch. et Ph.* [8], t. 10, p. 334-340.

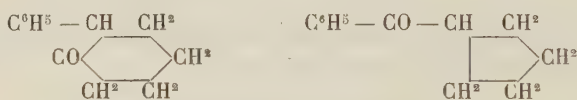
l'azotate d'argent, une transposition moléculaire [qui fait passer leur noyau cyclohexanique en un cycle à cinq atomes de carbone (1) :



Appliquée à l'iodhydrique du phénylcyclohexanediol, une telle réaction transpositrice devrait conduire à une phénylcétone à noyau cyclopentanique :



Ainsi, théoriquement, l'action de l'azotate d'argent sur l'iodhydrique du cyclohexanediol pourrait conduire à l'obtention, soit des deux composés cétoniques ci-dessous :



soit à l'un seulement de ces deux composés.

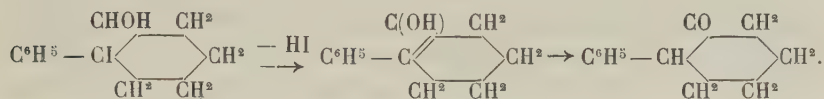
L'expérience a montré que la réaction est unilatérale et que le seul composé cétonique obtenu est la phénylcyclohexanone. Ce premier résultat est d'une importance capitale; il montre que les deux réactions transpositrices que prévoit la théorie ne peuvent chevaucher simultanément. C'est là un cas général dans les transpositions des iodhydriques, où c'est toujours la migration phényle qui l'emporte, excluant toute autre migration carbonée.

J'exposerai, au cours de ce travail, que certaines autres réactions transpositrices (pinacoliques) peuvent donner lieu simultanément à deux migrations moléculaires très distinctes. Mais je montrerai aussi que, dans ces cas, il se produit deux réactions chimiques nettement différentes, tandis que dans le cas des iodhydriques aromatiques l'orientation unilatérale de la transposition est la consé-

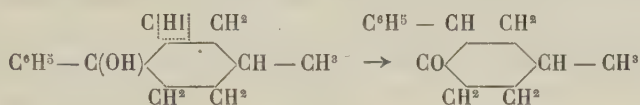
1. TIFFENEAU : *Bull. Soc. Chim. France* [4], t. 15 (1914), p. 79.

quence d'un phénomène unique d'élimination de HI sur un même atome de carbone sous l'influence de réactifs énergiques.

A vrai dire, la transformation de l'iodhydrique du phénylcyclohexanediol en phénylcyclohexanone n'est pas suffisamment démonstrative de la réalité d'une transposition moléculaire; on peut, en effet, faire dériver cette cétone de l'iodhydrique isomère (¹) par élimination de HI entre deux carbones voisins avec formation intermédiaire d'alcool vinylique :



C'est seulement par l'étude de l'homologue méthylé en para que j'ai pu établir que cette réaction s'accomplit bien d'après la formule donnée plus haut (p. 9). On obtient, en effet, ainsi que l'indique le schéma suivant, la phényl₂méthylcyclohexanone :



et non la phényl₁méthylcyclohexanone. Il s'est donc réellement produit une transposition moléculaire. Par surcroît, cette intéressante réaction permet de fixer la position de l'oxhydrile dans l'iodhydrique du phényl-méthylcyclohexanediol et, par conséquent, l'ordre d'addition de IOH au phénylcyclohexène. Ici, comme pour les carbures styroléniques, on constate que l'oxhydrile se fixe toujours sur le carbone voisin du groupe aromatique.

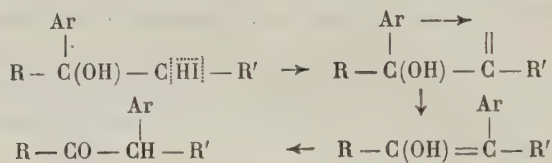
L'étude des transpositions moléculaires dans la série du phénylcyclohexane m'a conduit à un autre résultat extrêmement important au point de vue du mécanisme de la réaction phénylique.

On sait que l'interprétation donnée par M. TIFFENEAU consiste en une élimination de HI sur l'atome de carbone porteur de l'halogène, celle-ci étant suivie d'une migration du phényle et de la création d'une double liaison entre les deux carbones intéressés (²). Il se formerait ainsi un alcool vinylique qui s'isomériserait,

1. La fixation de IOH peut, en effet, donner lieu théoriquement à l'une ou l'autre des deux iodhydrines isomères.

2. TIFFENEAU : *Revue générale des Sciences*, 1907, p. 593.

aussitôt formé, en aldéhyde correspondante suivant le schéma général :



En réalité, dans aucune réaction de cette nature, il n'a été possible jusqu'ici d'isoler l'alcool vinylique intermédiairement formé.

On pourrait sans doute objecter que les alcools vinyliques sont peu stables, et que la loi d'ERLENMEYER veut que, dès leur formation, ces alcools soient spontanément transformés en aldéhydes ou cétones. Or, cette objection est sans fondement sérieux puisque M. TIFFENEAU a montré que la règle d'ERLENMEYER ne doit pas être acceptée dans un sens rigoureux ⁽¹⁾, mais qu'elle doit se restreindre à la seule constatation de la tendance que possèdent les alcools vinyliques secondaires à fonction simple à se transformer en la forme aldéhydique plus stable. Et, en effet, il se trouve précisément que l'iodhydrique dérivée de l'anéthol se transforme intégralement en aldéhyde paraméthoxyhydratropique, sans qu'on puisse isoler l'alcool vinylique intermédiaire ⁽²⁾, bien que celui-ci soit suffisamment stable pour que, dans une autre réaction transpositive (action de KOH sur le bromure d'estragol), on puisse l'isoler et le distiller dans le vide.

Il ne s'ensuit pas, d'ailleurs, que l'hypothèse de la formation intermédiaire d'alcool vinylique doive être rejetée. M. TIFFENEAU a pu, en effet, dans la même série de l'anéthol, en bloquant par éthérification méthylique l'oxhydrile de l'iodhydrique, mettre en évidence la formation d'un dérivé vinylique au cours d'une migration phénylique ⁽³⁾ :



Cette réaction ne peut, d'ailleurs, être réalisée qu'avec un agent neutre tel que l'oxyde jaune de mercure. Vient-on à l'effectuer avec un réactif tel que l'azotate d'argent dont l'acide est mis pro-

1. TIFFENEAU : *Notice sur travaux scientifiques*, Paris, 1910, p. 29-30.

2. BOUGAULT : *Ann. Ch. Ph.* [7], 25, p. 516-549.

3. TIFFENEAU : *Bull. Soc. Chim. France* [4], 1, 1912.

gressivement en liberté, il y a hydrolyse de l'éther vinylique, et l'on n'obtient que l'aldéhyde méthoxyhydratropique.

Quoi qu'il en soit, la formation d'un alcool vinylique au cours de la migration phénylique, toute probable qu'elle soit, n'avait pas encore été objectivement démontrée.

Or, il m'a été donné d'isoler ce produit intermédiaire dans chacune des deux réactions que j'ai étudiées, de sorte que l'interprétation proposée par M. Tiffeneau pour le mécanisme de la transposition phénylique se trouve définitivement confirmée.

Les deux alcools que j'ai ainsi isolés constituent deux nouveaux représentants de cette classe des alcools vinyliques si pauvrement pourvue jusqu'ici. Conformément aux idées de Charles Richet ⁽¹⁾, leur faible solubilité dans l'eau leur communique des propriétés physiologiques intéressantes dont j'avais commencé l'étude au mois de juillet dernier. Mes travaux ont été interrompus dès le début de la guerre par la fermeture du laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine où ces recherches avaient été entreprises. J'exposerai, à propos de l'un de ces alcools, les quelques résultats que j'avais obtenus, mais je suis obligé, à mon grand regret, de renoncer à tout le chapitre que je me proposais de consacrer à cette étude.

1. CH. RICHET : *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1893.

Avant de commencer l'exposé de ces recherches, je prie M. le professeur BÉHAL, qui me fait le grand honneur d'accepter la présidence de ma thèse, de bien vouloir agréer l'hommage de mes sentiments respectueux et reconnaissants.

Je suis aussi particulièrement heureux de pouvoir remercier mon maître, M. le professeur TIFFENEAU, à qui je dois l'idée de ce travail, et qui m'a prodigué ses encouragements et ses conseils durant les années que j'ai passées près de lui. Je me fais un devoir de lui dire ici ma profonde reconnaissance et ma vive affection.

PLAN

CHAPITRE PREMIER. — Étude de l'iodhydrique du Phénylcyclohexanediol.

- § 1. — *Préparation et propriétés du phénylcyclohexène.*
Oxydation en acide benzoylvalérique.
- § 2. — *Iodhydrique du phénylcyclohexanediol.*
Préparation.
Propriétés générales.
Action de la diméthylbenzylamine.
- § 3. — *Action de l'azotate d'argent sur l'iodhydrique du cyclohexanediol.*
Mode opératoire et discussion des résultats.
Phényl₂cyclohexanone₄ : propriétés semicarbazone. Produit d'oxydation permanganique.
Phényl₂cyclohexène₄ol₄ : propriétés, éther acétique, isomérisation en phénylcyclohexanone, oxydation.

CHAPITRE II. — Étude de l'iodhydrique du Phényl,méthyl,cyclohexanediol.

- § 1. — *Préparation et propriétés du phényl,méthyl,cyclohexène.*
Oxydation en acide méthylbenzoylvalérique.
- § 2. — *Iodhydrique du phényl,méthyl,cyclohexanediol.*
Préparation et propriétés.
- § 3. — *Action de l'azotate d'argent sur l'iodhydrique précédente.*
Mode opératoire et discussion des résultats.
Phényl,méthyl,cyclohexanone :
Propriétés, semicarbazone, oxydation permanganique en acide méthylbenzoylvalérique, oxydation chromique de cet acide.
Phényl,méthyl,cyclohexène₄ol₄ :
Propriétés, isomérisation en phénylméthylcyclohexanone.

CHAPITRE III. — Considérations théoriques.

- § 1. — *Mécanisme des transpositions moléculaires.*
 - a) La migration précède la formation de vinyliques.
 - b) Structure de l'iodhydrique du phénylméthylcyclohexanediol.
 - c) Mode d'élimination de l'acide iodhydrique.
- § 2. — *Prépondérance de la migration phénilique.*

CONCLUSIONS.

ÉTUDE

DES TRANSPOSITIONS MOLÉCULAIRES

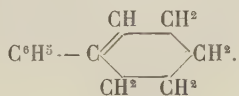
DANS LA SÉRIE DU PHÉNYLCYCLOHEXANE

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE L'IODHYDRINE DU PHÉNYLCYCLOHEXANEDIOL

Avant d'entreprendre l'étude de cette iodhydrine, je décrirai, dans un premier paragraphe, la préparation et les propriétés du carbure qui sert à obtenir cette iodhydrine : le phénylcyclohexène. J'exposerai ensuite, dans les autres paragraphes, la préparation et les propriétés de cette iodhydrine, et j'insisterai sur les produits de transposition moléculaire qu'elle fournit par action du nitrate d'argent.

§ 1. — *Préparation et propriétés du phénylcyclohexène*



Ce carbure s'obtient par déshydratation de l'alcool correspondant, le phénylcyclohexanol₁.

Cet alcool a déjà été préparé par SABATIER et MAILHE ⁽¹⁾ par l'ac-

1. Synthèses alcooliques dans la série du cyclohexanol, *Ann. de Ch. Ph.* [8], 10, 1907, p. 527.

tion de la cyclohexanone sur le bromure de phénylmagnésium.

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, on place 12 gr. environ de tournure de magnésium et 150 cm³ environ d'éther anhydre. On fait tomber goutte à goutte le bromobenzène (80 gr.) étendu de son volume d'éther, en amorçant la réaction en premier lieu par l'introduction d'un demi-centimètre cube d'iodure de méthyle. Vers la fin, on chauffe légèrement pour achever complètement la réaction. On introduit alors la cyclohexanone (49 gr.) dissoute dans l'éther. Il est nécessaire vers la fin d'agiter fortement pour éviter la prise en masse du magnésien formé. Celui-ci est alors décomposé en le versant peu à peu avec l'éther qui le baigne sur de la glace pilée. On ajoute de l'acide sulfurique diluée pour dissoudre la magnésie formée. On décante le liquide éthéré contenant l'alcool, et on lui ajoute l'éther d'épuisement de la portion aqueuse. Les éthers réunis sont séchés sur le sulfate de soude et évaporés.

L'alcool cristallise alors spontanément. Le rendement est de 85-90 %.

Le phénylcyclohexanol, comme l'ont décrit SABATIER et MAILHE, cristallise en gros prismes obliques pyramidés. Il fond à 61° et bout à 153° sous 20 mm. en se décomposant partiellement. Il possède une odeur aromatique assez agréable.

Le chlorure de zinc le déshydrate facilement et le transforme en phénylcyclohexène (SABATIER).

J'ai préféré préparer ce dernier corps par déshydratation au moyen de l'acide oxalique anhydre : Dans un ballon surmonté d'un tube de verre fonctionnant comme réfrigérant à reflux, on introduit 50 gr. de cyclohexanol et un excès, 15 gr. d'acide oxalique déshydraté par chauffage vers 150°. On chauffe pendant une heure à douce ébullition. Par refroidissement, l'acide oxalique cristallise au fond du ballon. Le liquide est décanté et l'acide oxalique salifié par le carbonate de soude à 5 %. Ce mélange est épuisé à l'éther. Celui-ci est joint au carbure précédemment décanté, et le tout est lavé avec la solution de carbonate de sodium. L'éther est évaporé après séchage sur sulfate de soude.

Le carbure obtenu est rectifié par distillation dans le vide. Il passe à 133° sous 20 mm. Le rendement est théorique.

Propriétés. — Le phénylcyclohexène, C⁶H⁵C⁶H⁹ est un liquide incolore. D'après SABATIER, il est plus dense que l'eau à 0°, plus

léger à la température ordinaire et possède les constantes suivantes que confirment mes déterminations :

$$D_0 = 1,004 \quad D_{44} = 0,994.$$

Son indice de réfraction à 14° est :

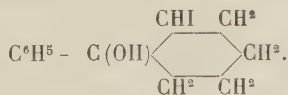
$$N_0 = 1,567.$$

Le phénylcyclohexène, traité par l'iode et l'oxyde jaune de mercure, donne une iodhydrine par addition de l'acide hypoiodeux. Il fixe le brome et réduit à chaud le permanganate de potasse en solution aqueuse; cette oxydation, conduite comme il est décrit ci-dessous, fournit l'acide benzoylvalérique.

Oxydation du Phénylcyclohexène. — 10 gr. de carbure sont introduits dans un ballon surmonté d'un tube de verre servant de réfrigérant avec 200 cm³ d'une solution de permanganate à 10 % qu'on ajoute en deux fois. On maintient 1 h. 1/2 à 2 heures à l'ébullition en agitant constamment pour émulsionner le carbure. Après refroidissement on lave à l'éther pour enlever le produit non attaqué. L'acide formé, mis en liberté par l'acide sulfurique étendu, est épuisé par l'éther. L'éther est lavé à l'eau jusqu'à ce que l'eau de lavage ne précipite plus par le chlorure de baryum. Après séchage sur sulfate de soude, on obtient un acide qui fond à 78°. C'est l'acide benzoylvalérique fourni par la réaction :



§ 2. — *Iodhydrine du Phénylcyclohexanediol.*



Préparation et propriétés.

Préparation. — Dans 150 cm³ d'éther privé d'alcool et saturé d'eau on dissout 31 gr. de phénylcyclohexène. On fait tomber peu à peu, par quantités à peu près correspondantes, 48 gr. d'iode et un excès d'oxyde jaune de mercure, 32 à 35 gr. au lieu des

22 indiqués par la théorie. On agite constamment en ayant soin d'éviter toute élévation de température car j'ai remarqué que cette pratique augmente le rendement en iodhydrine. Par le refroidissement la réaction se trouve notablement ralentie. La réaction terminée, on essore les cristaux de biiodure qu'on lave ensuite à l'éther. Celui-ci est agité avec une solution aqueuse d'iodure de potassium à 5 % qui s'empare du biiodure ; on ajoute quelques centimètres cubes de bisulfite de soude pour décolorer. La solution d'iodhydrine séparée par décantation est alors lavée, d'abord avec une solution de carbonate de soude, puis à l'eau chargée de sulfate de soude, ce qui évite l'émulsion. Les éthers séchés sont évaporés dans le vide sans dépasser la température de 40°. On obtient ainsi 38 gr. d'iodhydrine.

Propriétés. — Cette iodhydrine est un liquide jaune pâle sirupeux, d'odeur assez forte. Elle est très peu stable et dégage facilement de l'iode. Cette décomposition est favorisée par la chaleur, la lumière. Elle ne peut être distillée et l'on ne peut donc songer à l'obtenir à l'état de pureté.

Traitée par le nitrate d'argent elle fournit divers produits de transposition moléculaire qui seront étudiés ci-dessous dans le paragraphe 3. L'oxyde jaune de mercure est incapable de réaliser cette élimination de HI, alors qu'elle s'effectue si bien avec d'autres iodhydrines.

Pour essayer d'établir sa constitution, c'est-à-dire la place respective de l'iode et de l'oxhydrile, cette iodhydrine brute et bien séchée a été traitée par une quantité équimoléculaire de benzyldiméthylamine suivant les indications de MM. Tiffeneau et Fourneau (1); mais l'iodure quaternaire attendu ne s'est formé qu'en quantité à peine appréciable tandis que le principal produit de la réaction semble avoir été l'oxyde d'éthylène correspondant.

Action de la diméthylbenzylamine sur l'iodhydrine du Phénylcyclohexanediol. — Dans un tube à essai, on a introduit 10 gr. d'iodhydrine et 8 gr. de benzyldiméthylamine ; le mélange est abandonné plusieurs jours à la température de la chambre. Il se forme des cristaux qu'on essore et lave à la benzine. On obtient ainsi une partie cristallisée (2 gr.) et une partie liquide.

(1) *Bull. Soc. Chim. France* [4], t. 15 (1914), p. 273.

a) Les cristaux qui sont constitués par un mélange d'iodhydrate de diméthylbenzylamine et de l'iodure quaternaire cherché sont dissous dans l'eau, cette solution est traitée par l'oxyde d'argent en léger excès ; on transforme ainsi le sel quaternaire en hydrate insoluble dans l'éther tandis que la base tertiaire soluble dans ce solvant a été libérée de son sel. On filtre et on épuise plusieurs fois à l'éther et dans le liquide aqueux privé d'éther par chauffage on titre l'alcalinité qui correspond à l'hydrate quaternaire. J'ai ainsi trouvé 0,0497 HCl, ce qui représente 0 gr. 235 d'iodhydrate quaternaire. Cette quantité était trop faible pour que je cherche à isoler cet iodure quaternaire et à l'identifier et je n'ai pas poursuivi cette étude.

b) Partie liquide. On sépare l'excès de base par épuisement avec un acide dilué ; le résidu neutre ne contient pas de produit cétonique car il ne fournit pas de semicarbazone ; mais après chauffage avec l'acide sulfurique dilué ou même après distillation dans le vide (ébullition 164° sous 25 mm.), il fournit une semicarbazone fusible après plusieurs cristallisations à 196° et identique à la semicarbazone de la cétone obtenue par transposition moléculaire (voir ci-dessous). Il est donc vraisemblable que la réaction ci-dessus a donné lieu d'une part à une petite quantité d'iodure quaternaire, d'autre part à une quantité importante d'oxyde de phénylcyclohexène.

§ 3. — *Action de l'azotate d'argent sur l'iodhydrine du Phénylcyclohexanediol.*

Le nitrate d'argent en solution aqueuse concentrée transforme l'iodhydrine dérivée du phénylcyclohexanediol en alcool et cétone de formule brute $C^{12}H^{16}O$.

Le mode opératoire est simple : 45 gr. d'iodhydrine fraîchement préparée et dissoute dans l'éther qui a servi à la préparation sont versés par petite quantité et en agitant vigoureusement après chaque addition dans une solution de 80 gr. de nitrate d'argent dans son poids d'eau distillée. La réaction qui est immédiate dégage beaucoup de chaleur et il convient de refroidir légèrement. Il se produit un précipité abondant d'iodonitrate d'argent. On s'assure que la réaction est complète en agitant avec une solution concentrée de nitrate d'argent la solution étherée séparée par

décantation. Les liqueurs étherées, à nouveau décantées, sont réunies, puis lavées plusieurs fois à l'eau distillée, séchées et évaporées dans le vide, le ballon étant placé dans un bain-marie vers 40°. Le résidu, 32 à 35 gr., est un liquide visqueux jaune citron.

On peut en isoler deux produits : l'un fusible à 63° est une cétone ; l'autre fusible à 94° est un alcool vinylique. Cette séparation se fait de la façon suivante : le liquide résultant de l'opération précédente, placé dans un tube à essai, est refroidi vers 15° par un mélange de glace et de sel. Après un ou souvent plusieurs refroidissements, il abandonne des cristaux qui, purifiés, fondent à 94° (alcool vinylique). Le liquide provenant de l'essorage est distillé dans le vide sous 20 mm. On recueille alors deux portions :

130° — 160°
et 160° — 180°.

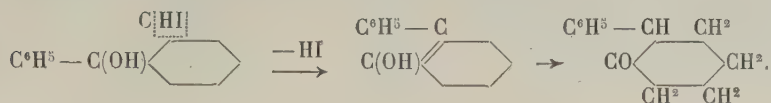
La première portion contient du carbure qui est resté inattaqué lors de la préparation de l'iodhydrique. La deuxième, soit spontanément, soit après refroidissement, fournit des cristaux de phényl-2-cyclohexanone, fusible à 63°. Ces deux corps, alcool vinylique et phénylcyclohexanone, seront étudiés spécialement ci-dessous en vue de l'établissement de leur constitution.

Les meilleurs rendements sont pour le traitement de l'iodhydrique, provenant de 32 gr. de carbure, de 8 à 10 gr. d'alcool et de 3 à 5 gr. de cétone. Je ferai remarquer que ces chiffres correspondent à des opérations conduites dans les conditions habituelles ; mais on peut, en se plaçant dans des conditions particulières, n'obtenir qu'un seul des deux corps, soit l'alcool, soit la cétone.

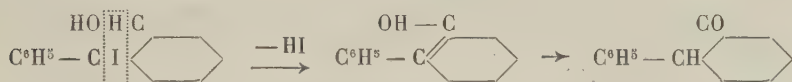
Si on a soin de refroidir énergiquement pendant l'action de l'azotate d'argent, c'est l'alcool vinylique qui est formé en quantité prépondérante ; si, au contraire, cette action est conduite sans aucune précaution, on peut n'obtenir que le composé cétonique fusible à 63°.

Cette observation confirme l'hypothèse que l'alcool vinylique est le produit normal de la réaction et que c'est l'isomérisation de celui-ci, sous l'influence de la chaleur et du milieu acide, qui le transforme secondairement en un composé cétonique. Cette transformation en cétone a, d'ailleurs, pu être réalisée secondairement avec l'alcool vinylique, isolé et purifié par cristallisation (voir plus loin).

La réaction éliminatrice de HI, avec production d'alcool vinylique et de cétone, peut donc s'écrire comme suit :



Il convient de remarquer ici, que la production de la cétone et de l'alcool vinylique correspondant n'est pas démonstrative de la réalité d'une transposition moléculaire. On peut imaginer que ces corps pourraient provenir de l'iodhydrique isomère :



C'est seulement l'étude de l'homologue supérieur qui permettra de fixer ce point.

Je ferai remarquer, pour terminer, que l'étude du produit de l'action de l'azotate d'argent sur l'iodhydrique du phénylcyclohexanediol m'a permis de constater qu'aucun autre produit cétonique que la phénylcyclohexanone, ne se forme dans la réaction. En effet, en traitant directement par la semicarbazide, j'obtiens une seule semicarbazone, fusible à 196°, qui est la semicarbazone de la phénylcyclohexanone.

Ainsi, la réaction que M. TIFFENEAU a obtenu dans la série du cyclohexane, à savoir, transformation de l'iodhydrique du cyclohexanediol en aldéhyde cyclopentanecarbonique :



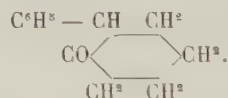
ne se produit pas avec l'iodhydrique du phénylcyclohexanediol. On pourrait, en effet, en obtenir avec celle-ci le benzoylcyclopentane, conformément à l'équation :



Donc, ainsi qu'il a été dit dans l'introduction, la migration phé-

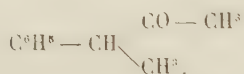
nylique, dont la réalité sera rigoureusement prouvée au cours de l'étude de l'homologue (voir page 34), l'emporte sur la réaction de rupture du noyau cyclohexanique. On sait déjà que, dans certaines réactions analogues, la migration du phényle se produit de préférence à la migration du méthyle ou autres résidus carbonés.

PHÉNYL₂CYCLOHEXANONE,

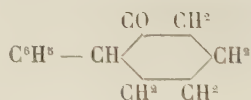


Cette cétone, préparée comme nous l'avons dit ci-dessus, est purifiée par dissolution dans l'alcool bouillant. La phénylcyclohexanone se sépare par refroidissement en cristaux qui, séchés, fondent à 63°. C'est un corps blanc, d'une odeur faible, soluble dans tous les solvants organiques, peu soluble dans l'eau.

La phénylcyclohexanone ne se combine pas au bisulfite, alors que la cyclohexanone et ses homologues alcoylés s'y combinent aisément. C'est là une conséquence de l'introduction du groupe phényle. En réalité, ce radical ne modifie pas la solubilité dans le bisulfite quand il s'ajoute au CH^2 d'une chaîne cétonique linéaire telle que $\text{CH}^2 - \text{CO} - \text{CH}^2$. On sait, en effet, que les aryl-acétones $\text{Ar} - \text{CH}^2 - \text{CO} - \text{CH}^2$ sont combinables au bisulfite; mais, comme l'a observé M. Tiffeneau ⁽¹⁾, une nouvelle substitution alcoylée sur le groupe CH^2 fait disparaître cette propriété. C'est ainsi que la phénylméthylacétone n'est plus combinable au bisulfite de soude :



Or, nous retrouvons la même structure dans la phénylcyclohexanone :



et il est tout naturel que cette cétone jouisse de la même insolubilité dans le bisulfite.

(1) *Ann. Ch. Phys.* [8], t. 40, p. 362-363; *C. R. Ac. Sciences*, t. 150, p. 1181.

Analyse :

Substance.		0,2402
CO ²		0,7202
Soit en centièmes	Trouvé	Calculé pour C ¹² H ¹⁴ O
C	81,96	82,75
H	7,68	8,04

La phénylcyclohexanone s'obtient également par isomérisation soit de l'alcool vinylique correspondant, soit de l'oxyde du phénylcyclohexène qu'on obtient comme il a été dit plus haut par l'action d'une amine tertiaire sur l'iodhydrique du phénylcyclohexanediol. Cette isomérisation du phénylcyclohexénol, qui sera décrite plus loin, établit les rapports de structure entre cet alcool vinylique et la phénylcyclohexanone.

Néanmoins j'ai voulu tenter de confirmer ces rapports en essayant de transformer la cétone en alcool vinylique; on sait, en effet, que certaines cétones par une ébullition prolongée avec l'anhydride acétique, sont transformées en acétate vinylique correspondant. Mais, dans le cas de la phénylcyclohexanone, une ébullition maintenue à feu nu pendant huit heures avec l'anhydride additionnée d'acétate de soude, n'a pas réussi à transformer la cétone qui a été régénérée à l'état de pureté.

Semicarbazone de la Phénylcyclohexanone. — On l'obtient en ajoutant à la cétone dissoute dans l'alcool une solution aqueuse de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude en proportions moléculaires. Par agitation la semicarbazone de la phénylcyclohexanone précipite. On la fait cristalliser deux fois dans l'alcool bouillant. Elle fond à 196°.

Dosage d'azote (DUMAS) :

Substance.		0,3542
N volume.		53 c ³ 8
H ₂		763 ^{mm}
T. eau.		15°
T. ambiante.		19°
Soit en centièmes	Trouvé	Calculé pour C ¹³ H ¹⁴ ON ³
N	17,56	18,48

Oxydation de la Phénylcyclohexanone. — Dans un ballon surmonté d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux on introduit 6 gr. de phénylcyclohexanone dissous dans 30 cm³ d'acé-

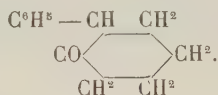
tone pure. On y ajoute en deux fois 200 cm³ d'une solution de permanganate à 5 % et on maintient pendant une heure environ au bain-marie vers 90°, en agitant fréquemment. On essore alors le précipité de bioxyde de manganèse formé et on le lave abondamment à l'eau bouillante. Les eaux de lavage réunies au liquide mère sont filtrées et réduites à un petit volume par ébullition, ce qui chasse en même temps la propanone. La liqueur refroidie, lavée à l'éther pour enlever la cétone qui n'aurait pas été oxydée, est acidulée par l'acide sulfurique au quart.

Un précipité blanc se produit. On épuise à l'éther. Celui-ci est lavé jusqu'à ce que l'eau de lavage ne précipite plus par le chlorure de baryum, séché et évaporé.

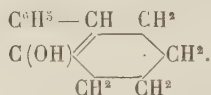
On obtient ainsi l'acide benzoylvalérique fusible à 78°



La constitution de la cétone se trouve ainsi établie et la structure qui lui est assignée est donc bien



PHÉNYLCYCLOHEXÈNE₄OL₁



L'alcool obtenu dans l'action de l'azotate d'argent sur l'iodhydrique du phénylcyclohexanediol par cristallisation directe du produit brut est purifié par dissolution à l'ébullition dans l'éther de pétrole. Par refroidissement on obtient de petits cristaux blancs qui, après deux cristallisations, fondent à 94°. Il bout à 172° sous 13 mm. Ce corps est inodore, très soluble dans l'éther, la benzine, l'acétone, le chloroforme et en particulier le tétrachlorure de carbone. Il est peu soluble dans l'éther de pétrole, très soluble dans l'alcool; légèrement (3 % environ), dans l'eau bouillante. Il se dissout assez bien dans l'eau faiblement alcoolisée. Par dissolution à chaud dans l'eau et refroidissement lent il donne de très beaux cristaux aiguillés. L'eau mère froide provenant de cette cristallisation spontanée contient 80 centigr. de produit pour 190 ccm³ de solution.

Propriétés chimiques. — Le corps ainsi obtenu ne donne pas de semicarbazone. Il ne fixe pas le brome, mais réduit le permanganate. Avec les anhydrides d'acide il y a formation d'éthers, tels les éthers butyrique et acétique dont l'un, ce dernier, est cristallisé et sera décrit ultérieurement. Il s'isomérise en la cétone correspondante comme nous le verrons plus loin.

Analyse :

Substance.	0,2832
CO ²	0,8506
H ² O.	0,3852

Soit en centièmes	Trouvé	Calculé pour C ¹² H ¹⁶ O
C	82,06	82,75
H	7,56	8,04

Ether acétique du phénylcyclohexène_{ol}. — Dans un ballon de verre bien sec, surmonté d'un tube de verre comme réfrigérant, on introduit :

Phénylcyclohexénol.	3 gr.
Anhydride acétique	10 cm ³

On maintient au B.M. bouillant six à sept heures. Au bout de ce temps on ajoute 4 à 5 cm³ d'eau. On chauffe de nouveau. L'acide acétique est saturé par le carbonate de soude.

La liqueur réduite par ébullition abandonne des cristaux par refroidissement. On épuise à l'éther. L'éther séché et évaporé abandonne l'acétylé formé qui, séché dans le vide sulfurique, fond à 114°.

On peut aussi se dispenser de saturer par le carbonate de soude, car si on a soin de n'ajouter pour détruire l'anhydride que la quantité d'eau strictement nécessaire, l'acétyl précipite spontanément. On doit alors laver l'éther d'épuisement jusqu'à disparition d'acidité.

Titration du dérivé acétylé. — Dans un Becher, surmonté d'un tube comme réfrigérant, on met :

Acétylé.	0,50
NaOH normale	10 cm ³
Alcool à 30°.	50 cm ³

On porte à l'ébullition dix minutes, on laisse refroidir et on titre :

Calculé en SO^4H^2	0 gr. 122
Trouvé.	0 gr. 104

Isomérisation du Phénylcyclohexénol₁. — Le phénylcyclohexène₁ol₁ s'isomérise par hydrolyse en la cétone correspondante par simple hydrolyse.

Dans un ballon, surmonté d'un tube de verre comme réfrigérant, on introduit :

Alcool vinylique	1 gr.
Acide sulfurique au 1 5	50 cm ³

On maintient une heure à l'ébullition.

La liqueur, qui se trouble par refroidissement, est épuisée à l'éther; celui-ci est lavé jusqu'à ce que l'eau de lavage ne précipite plus par le chlorure de baryum. L'éther évaporé donne un corps solide que nous divisons en deux parties : la première est dissoute dans l'eau bouillante. Le liquide versé dans un verre à pied laisse remonter à la surface des gouttelettes jaunâtres. La couche inférieure, aspirée à l'aide d'une pipette, est épuisée à l'éther. On obtient par évaporation un corps fondant à 63°, ce qui est le point de fusion de la phénylcyclohexanone₁, sur la deuxième portion dissoute dans l'alcool on fait agir directement le chlorhydrate de semicarbazide. Le précipité formé, purifié par l'alcool bouillant, donne des cristaux fondant à 196°, ce qui est le point de fusion de la semicarbazone de la phénylcyclohexanone₁. J'ai déjà signalé ci-dessus que le phénylcyclohexénol, traité par la semicarbazide, ne fournit pas de semicarbazone. Donc cet alcool vinylique a bien été isomérisé par l'acide sulfurique dilué en la cétone correspondante.

Oxydation du phénylcyclohexénol. — L'oxydation du phénylcyclohexénol₁ se fait d'après le même procédé que celle de la cétone isomère. — On obtient de même un acide monobasique en cristaux blancs, d'odeur agréable, fondant à 78°.

Cet acide, mélangé aux produits d'oxydation permanganique du phénylcyclohexène et de la phénylcyclohexanone, conserve le même point de fusion. C'est donc le même acide benzoylvalérique.

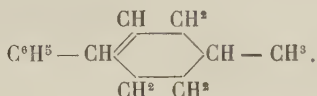
Action du phénylcyclohexénol chez la souris. — J'ai effectué mes essais préliminaires tantôt avec une solution saturée à froid contenant 8 milligr. d'alcool vinylique par cm^3 , tantôt avec une solution tiède (40°) contenant environ 16 milligr. par cm^3 . Cette solution a été administrée en injections sous-cutanées à des souris blanches de 24 gr. environ. Les doses inférieures à 6 milligr. sont sans effet appréciable. Avec 6 à 10 milligr. on observe de la parésie et de l'incoordination motrice; mais la sensibilité est conservée; ces effets, qui se manifestent déjà 5 minutes après l'injection, disparaissent complètement après une heure. Avec les doses de 12 à 15 milligr., on obtient après 5 à 6 minutes la résolution musculaire complète; l'animal est tout à fait inerte, la respiration considérablement ralentie (50 à 60 par minute); cet état persiste pendant plusieurs heures, après quoi l'animal revient à l'état normal. Les doses de 16 à 20 milligr. et au-dessus déterminent la mort en 15 à 20 minutes par arrêt respiratoire, le cœur continuant à battre. Le phénylcyclohexénol présente, en définitive, la plupart des caractères principaux des hypnotiques du groupe des sulfo-nalides.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE L'IODHYDRINE DU PHÉNYL₁MÉTHYLCYCLOHEXANEDIOL₁

Comme dans le chapitre premier, je décrirai d'abord la préparation et les propriétés du carbure générateur de cette iodhydrine; j'aborderai ensuite l'étude de celle-ci en insistant sur la transposition moléculaire à laquelle elle donne lieu par action du nitrate d'argent.

§ 1. — *Préparation et propriétés du Phényl₁méthyl- cyclohexène₁.*



J'obtiens ce carbure par la même méthode que l'homologue inférieur, en déshydratant le phényl₁méthyl₁cyclohexanol. SABATIER et MAILHE ont déjà préparé cet alcool par action de la *p*-méthylcyclohexanone sur le bromure de phénylmagnésium [synthèses alcooliques dans la série du cyclohexanol].

On met 24 gr. de tournure de magnésium et 200 cm³ d'éther anhydre dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, et on fait arriver peu à peu le bromobenzène (137 gr.), dissous dans son poids d'éther sec en amorçant la réaction par une parcelle d'iode ou quelques gouttes d'iodure de méthyle. Cette réaction étant complètement terminée au bout de deux heures environ, on fait tomber peu à peu la *p*-méthyl-

cyclohexanone (110 gr.) en agitant fortement vers la fin de la réaction pour éviter la prise en masse du magnésien.

Celui-ci, après refroidissement, est décomposé par la glace. On ajoute au mélange de l'acide sulfurique qui dissout la magnésie et on sépare par décantation le phénylméthylcyclohexanol dissous dans l'éther. On épuise la portion aqueuse à l'éther et on joint celui-ci au précédent. Après lavage, jusqu'à disparition d'acidité, les éthers sont séchés et évaporés.

On obtient ainsi 170 gr. de produit brut pour un rendement théorique de 190 gr. Ce produit est rectifié par distillation dans le vide. On recueille d'abord un peu de cétone non combinée, puis l'alcool passe à 145° sous 15 mm.

Le phénylméthylcyclohexanol, qu'ont décrit SABATIER et MAILHE est un liquide incolore, d'odeur aromatique agréable. Il bout à 145° sous 15 mm. en se décomposant un peu. Ces auteurs l'ont obtenu en beaux prismes brillants inclinés. Je ne l'ai jamais eu à l'état solide, malgré un refroidissement énergique. Cela tient vraisemblablement à ce que l'alcool obtenu par moi contenait une certaine proportion de carbure formé, soit pendant la réaction magnésienne, soit au cours de la distillation. Avec l'isocyanate de phényle à froid il donne une phényluréthane qui cristallise en prismes allongés (SABATIER) fondant à 135°. J'ai vérifié ce caractère et obtenu le même point de fusion.

SABATIER et MAILHE ont obtenu le phénylméthylcyclohexène, en chauffant le phénylméthylcyclohexanol avec le chlorure de zinc.

Ainsi que précédemment, j'ai choisi comme déshydratant l'acide oxalique anhydre. L'opération se fait à l'ébullition, dans un ballon surmonté d'un tube de verre servant de réfrigérant. L'acide oxalique est neutralisé par le carbonate de soude. Le mélange est épuisé par l'éther. Celui-ci, décanté, séché sur le sulfate de soude est évaporé. Le produit obtenu est rectifié par distillation. Il passe à 132° sous 15-16 mm. SABATIER et MAILHE lui assignent comme point d'ébullition 147° sous 23 mm. C'est un liquide incolore, peu odorant; il possède les constantes suivantes, que nous avons obtenues identiques :

$$D_0 = 0,9846 \quad D_{44} = 0,9716$$

Le phénylméthylcyclohexène traité par l'iode et l'oxyde jaune de mercure donne une iodhydrine par addition des éléments de

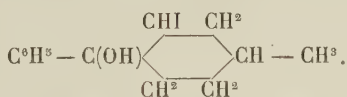
l'acide hypoiodeux. Il fixe le brome et réduit à chaud le permanganate de potasse aqueux.

Cette oxydation, que nous décrivons ci-dessous, présente une assez grande importance car elle conduit à l'acide benzoyl₁méthyl₃ valérique, alors que la cétone obtenue à partir de l'iodhydrine dérivée du même carbure conduit à l'acide benzoyl₁méthyl₂ valérique, ce qui établit d'une façon indiscutable que dans l'action de l'azotate d'argent sur cette iodhydrine, il y a eu transposition moléculaire.

Oxydation du Phényl₁méthyl₄cyclohexène. — 10 gr. de carbure sont traités par 200 cm³ d'une solution de permanganate à 10 % à l'ébullition à feu nu. On filtre et on lave le précipité de bioxyde à l'eau bouillante. Les eaux mères sont lavées à l'éther pour enlever le carbure non attaqué, puis réduites par ébullition à un volume de 100 cm³ environ. On acidule par l'acide sulfurique étendu et on enlève le produit précipité à l'éther. Celui-ci, après lavage, est évaporé. Le corps obtenu est redissous dans l'eau à l'ébullition et précipité en gros cristaux lamellaires qui fondent à 120°.

Cet acide n'a pas encore été décrit; il diffère complètement de l'acide fusible à 54° obtenu en oxydant la phénylméthylcyclohexanone, c'est-à-dire le produit de transposition de l'iodhydrine dérivée de ce carbure. Je n'ai pas eu à établir sa constitution, celle-ci ressortant nettement de la structure simple du carbure dont il dérive.

§ 2. — *Iodhydrine du Phényl₁méthyl₄cyclohexanediol*



Préparation et propriétés.

Préparation. — On dissout 30 gr. de phényl₁méthyl₄cyclohexène dans 150 cm³ d'éther privé d'alcool et saturé d'eau. On fait tomber, par portions sensiblement équivalentes, 48 gr. d'iode et un excès (38 gr.) d'oxyde jaune de mercure. Pour avoir un bon rendement en iodhydrine il est nécessaire de faire l'opération en maintenant le récipient dans une cuvette contenant de l'eau

maintenue froide par des morceaux de glace. La réaction exécutée dans ces conditions est lente et demande trois heures pour les quantités ci-dessus. On décante alors la partie liquide, on essore le biiodure formé et on le lave à l'éther. Les éthers réunis sont décolorés par quelques centimètres cubes de bisulfite et lavés à l'eau carbonatée. Après séchage sur sulfate de soude, on les évapore dans le vide en ayant soin de ne pas dépasser la température de 40°. On obtient ainsi 40 gr. environ d'iodhydrine.

L'expérience m'a montré que le rendement est d'autant plus fort que l'on opère sur des quantités plus faibles de carbure ; c'est ainsi que la proportion de carbure inattaqué est plus faible dans deux opérations sur 15 gr. que dans une sur 30 gr.

Propriétés. — Cette iodhydrine est un liquide jaune pâle sirupeux, assez odorant. Elle est très instable et dégage facilement de l'iode ; cette décomposition est facilitée par la chaleur et la lumière. On ne peut donc la distiller et l'obtenir à l'état de pureté.

Pas plus qu'avec l'iodhydrine du phénylcyclohexène, l'oxyde jaune de mercure agissant sur cette iodhydrine ne peut réaliser l'élimination des éléments de l'acide iodhydrique ; l'azotate d'argent agit en fournissant des produits de transposition moléculaire que nous examinerons ci-dessous.

§ 3. — *Action de l'azotate d'argent sur l'iodhydrine du phénylméthylcyclohexanediol_{1,2}.*

Le nitrate d'argent en solution aqueuse concentrée transforme l'iodhydrine du phénylméthylcyclohexanediol en alcool et cétone de formule brute $C^{13}H^{16}O$. On fait tomber sur 130 gr. d'une solution aqueuse de nitrate d'argent la solution éthérée provenant d'une opération effectuée sur 30 gr. de carbure. La décomposition se fait rapidement avec dégagement de chaleur et il se produit un précipité blanc sale d'iodonitrate d'argent. La solution éthérée est décantée, filtrée et lavée avec une solution de sulfate de soude étendue. On la sèche et on chasse l'éther par évaporation dans le vide en plongeant le ballon dans l'eau tiède. Le résidu, 30 à 35 gr., est un liquide jaune pâle dont on peut isoler un alcool et une cétone par le même mode opératoire qui nous a servi pour les

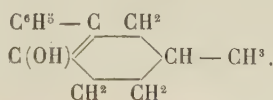
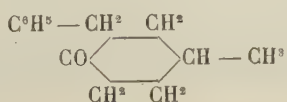
produits de transformation de l'iodhydrique du phénylcyclohexène (page 22).

Le premier corps qui se sépare spontanément est un alcool vinylique fondant à 119°. Après deux jours de repos, sa précipitation est complète; on essore et on purifie les cristaux comme il est dit ci-dessous. Quant au résidu liquide, il est distillé dans le vide, on recueille ainsi deux portions :

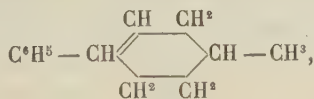
130° — 160°
et 160° — 180°

La première est formée, en majeure partie, de carbure non attaqué lors de la formation de l'iodhydrique; l'autre laisse déposer spontanément des cristaux de phénylméthylcyclohexanone fusibles à 62°. Les rendements sont, pour une opération conduite avec les précautions indiquées ci-dessus, de 8 gr. d'alcool et de 3 à 4 gr. de cétone pour une iodhydrique provenant de 30 gr. de phénylméthylcyclohexène. Quant aux portions huileuses séparées par essorage de la fraction 160°-180°, elles ne contiennent pas d'autre composé cétonique que la phénylméthylcyclohexanone, car, traités par la semicarbazide, elles fournissent encore de petites quantités d'une semicarbazone qui n'est autre que celle de la phénylméthylcyclohexanone fusible à 219°.

Ainsi, la réaction que je viens d'étudier conduit à deux produits de transposition dont les propriétés seront étudiées plus loin et dont je démontrerai également la structure; ces deux produits sont la phénylméthylcyclohexanone et l'alcool vinylique correspondant.



Si on compare les structures de ces deux composés isomères à celle du carbure générateur, le paraphénylméthylcyclohexène :



on se rend compte de la réalité de la migration phényle

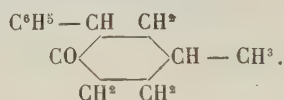
puisque le groupe C^6H^5 placé en para dans le carbure occupe la position méta dans les deux composés qui en dérivent.

Cette position méta a été rigoureusement établie par l'étude des produits d'oxydation telle qu'elle sera exposée plus loin. Elle ressort également de ce fait que l'acide benzoylvalérique obtenu par oxydation du carbure générateur (avant migration) diffère de l'acide isomère que fournit l'oxydation des deux produits qui en dérivent (après migration).

La réaction que nous venons d'étudier établit donc objectivement la réalité de la transposition moléculaire, alors que cette preuve manquait dans la réaction précédemment étudiée et effectuée avec l'iodhydrique, homologue inférieur.

A tous les autres points de vue, ces deux réactions se sont comportées de la même façon et se confirment mutuellement.

PHÉNYL₂MÉTHYL₄CYCLOHEXANONE₁



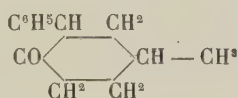
La cétone obtenue par le procédé décrit plus haut est purifiée par dissolution à l'ébullition dans l'alcool à 25°. Par refroidissement lent, elle cristallise en belles aiguilles feutrées, incolores, fondant à 64°. La phényl₂méthyl₄cyclohexanone₁ est soluble dans la plupart des dissolvants organiques, assez soluble dans l'alcool et presque insoluble dans l'eau. Elle fournit une semicarbazone fusible à 249°; mais, comme son homologue décrit dans le chapitre précédent, elle ne se combine pas au bisulfite de soude. Son oxydation permanganique décrite ci-dessous fournit l'acide δ-benzoyl γ-méthylvalérique ou phényl₆méthyl₄hexanone₆oïque fusible à 55°.

Analyse :

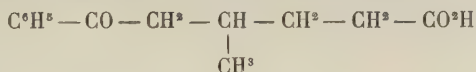
Substance.		0,2018
CO ²		0,6046
H ² O.		0,2916
Soit en centièmes	Trouvé	Calculé pour C ¹² H ¹⁶ O
—	—	—
C	81,90	82,97
H	8,04	8,51

Oxydation de la phénylméthylcyclohexanone. — Le mode opératoire et les proportions employées sont les mêmes que pour l'oxydation de l'homologue inférieur, la cétone étant mise aussi en solution acétonique. L'acide formé est épuisé à l'éther après acidification par l'acide sulfurique étendu. Il est difficile de le purifier par cristallisation dans l'eau à cause de sa faible solubilité dans ce véhicule. Aussi, ai-je procédé de la façon suivante : Le produit de la réaction est dissous dans l'alcool à 25° à l'ébullition. Je décante le liquide dans un verre à pied et j'y ajoute un bloc de glace. L'acide précipite alors lentement. Après dessiccation dans le vide, il fond à 55°. Cet acide, traité par la semicarbazide et l'acétate de soude, donne une semicarbazone qui fond à 215°. Le mélange de cette semicarbazone avec celle de la phénylméthylcyclohexanone fond beaucoup plus bas, vers 185°. Cet acide est donc différent de celui obtenu dans l'oxydation du phénylméthylcyclohexène.

Si la cétone oxydée ici est bien la phénylméthylcyclohexanone :



résultant d'une migration en méta du groupe phényl primitivement fixé en para, l'acide que fournit son oxydation permanganique par rupture de la chaîne doit être le benzoylméthylvalérique :



que je vais étudier plus loin en vue d'établir rigoureusement sa structure et par voie de conséquence celle de la phénylméthylcyclohexanone.

Étude de l'acide monobasique provenant de l'oxydation permanganique de la Phénylméthylcyclohexanone. — J'ai démontré que le permanganate de potasse agissant à chaud sur la phénylméthylcyclohexanone rompt la chaîne à l'endroit de la double liaison pour donner un acide que nous supposons être l'acide benzoylméthylvalérique.

Cet acide n'étant pas connu, j'ai essayé de le scinder par oxydation en vue d'établir sa constitution.

Le permanganate, ainsi que l'expérience me l'a prouvé, n'est pas susceptible d'une action ultérieure. Je me suis adressé à l'anhydride chromique pour réaliser l'oxydation de ce produit que je considère comme un acide ϵ -cétonique.

L'opération est conduite de la façon suivante : Dans un ballon de 500 cm³, on introduit 5 gr. de l'acide cétonique et 200 cm³ d'eau acidulée par acide sulfurique, 18 gr. On porte à l'ébullition et on ajoute une solution de 14 gr. de bichromate de potasse dans 100 cm³ d'eau. On maintient l'ébullition pendant deux heures et demie et on laisse refroidir. Par refroidissement, il se forme un précipité. On le recueille sur un filtre et on le lave à l'eau pour enlever la majeure partie du sulfate de chrome qui le colore. Le filtrat est mis à part.

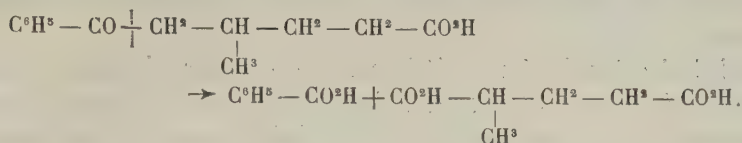
a) Le précipité est peu soluble dans l'eau. Traité par l'ammoniaque en solution très étendue, il se solubilise immédiatement. Cette solution évaporée jusqu'à disparition totale d'ammoniaque donne, par addition de quelques gouttes de perchlorure de fer, un précipité couleur chamois, caractéristique de l'acide benzoïque. On peut obtenir cet acide à l'état de pureté, de la manière suivante, en évitant l'inconvénient de la dissolution dans l'éther dans lequel le sulfate chromique est légèrement soluble. Le précipité, placé sur un grand verre de montre, coiffé d'un cône de papier à filtre, est chauffé avec précaution. L'acide benzoïque se sublime et vient se déposer sur la paroi du cône en parcelles brillantes, fondant à 121°. L'oxydation a donc donné, d'une part, de l'acide benzoïque.

b) Le filtrat est épuisé en trois fois par 250 cm³ d'éther. Celui-ci est lavé à l'eau pour enlever l'acide sulfurique. On enlève alors le produit formé à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de soude, ce qui permet de se débarrasser du sulfate chromique dissous dans l'éther. Le sel de sodium formé est alors décomposé par un très léger excès d'acide sulfurique. L'acide mis en liberté est épuisé à l'éther et celui-ci, par évaporation, abandonne un produit blanc, cristallin, fondant à 76°.

Cet acide est l'acide α -méthylglutarique déjà décrit par de nombreux auteurs; dans les mêmes conditions, l'acide γ -benzoyl- β -métylvalérique aurait fourni l'acide β -métylglutarique fusible à 86°.

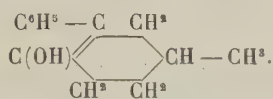
En résumé, l'oxydation chromique de l'acide cétonique m'a

donné, d'une part, de l'acide benzoïque et, d'autre part, l'acide α -méthylglutarique



alors que, dans les mêmes conditions, l'acide cétonique isomère aurait fourni de l'acide β -méthylglutarique.

PHÉNYL₂MÉTHYL₁CYCLOHEXÈNE₁OL₁



Cet alcool vinylique que j'ai obtenu en traitant par le nitrate d'argent l'iodhydrine du phényl₂méthyl₁cyclohexanediol est un corps cristallisé, fusible à 119°.

Je purifie ce produit par dissolution à chaud dans l'éther de pétrole. Mais, au lieu d'obtenir comme pour le phényl₂cyclohexène₁ol₁ de belles aiguilles, il s'est formé des cristaux très fins qui fondent à 119°. Le meilleur dissolvant pour la purification est encore l'alcool à 25°. On obtient des cristaux aiguillés. Le produit est plus beau et fond à 119°-120°.

Le phényl₂méthyl₁cyclohexène₁ol₁ est un peu soluble dans l'eau et très soluble dans tous les solvants organiques.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Ce corps est neutre au tournesol; il ne fixe pas le brome, mais il réduit le permanganate de potasse. Par hydrolyse, il s'isomérise en la cétone correspondante comme nous le verrons plus loin. Son indice d'acétylène correspond à la formule C¹³H¹⁷O; je n'ai pas isolé le dérivé acétylé correspondant.

Analyse :

Substance.		0,2580
CO ²		0,7748
H ² O.		0,3690
Soit en centièmes	Trouvé	Calculé pour C ¹² H ¹⁶ O
C	82,06	82,97
H	7,96	8,51

Isomérisation du phényl₂méthyl₄cyclohexène₁ol₁. — Le phényl₂-méthyl₄cyclohexène₁ol₁ traité par une solution d'acide sulfurique au quart, à l'ébullition, donne un produit qui précipite spontanément.

Celui-ci est enlevé par l'éther et purifié par dissolution dans l'eau bouillante, fond à 62-63°. Traité par le chlorhydrate de semicarbazide et l'acétate de soude, ce produit d'isomérisation fournit une semicarbazone qui, purifiée par cristallisation dans l'alcool bouillant, fond à 219°.

Ce produit n'est donc autre que la cétone provenant de la même réaction initiale. Comme l'alcool vinylique ne fournit pas de semicarbazone, j'en conclus que par hydrolyse, cet alcool a été transformé en son isomère : la phényl₂méthyl₄cyclohexanone₁.

Oxydation du phényl₂méthyl₄cyclohexène₁ol₁. — L'oxydation permanganique pratiquée sur cet alcool vinylique dans les mêmes conditions que sur la phényl₂méthyl₄cyclohexanone conduit à un acide fondant à 55°. Le mélange de celui-ci et du produit d'oxydation de la cétone, fond aussi à 55°. Cet acide donne une semicarbazone fondant aussi à 215°.

Le phényl₂méthyl₄cyclohexène₁ol₁ donne donc, par oxydation comme la cétone isomère, l'acide δ-benzoyl γ-méthylvalérique, et sa constitution se trouve par conséquent établie en même temps que celle de la phényl₂méthyl₄cyclohexanone.

CHAPITRE III

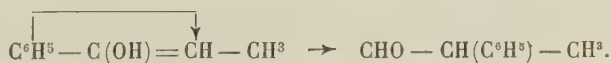
CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES

Les considérations théoriques que je vais envisager peuvent être groupées en deux paragraphes : les unes concernent le mécanisme des transpositions moléculaires ; les autres ont trait à la prépondérance de la migration phénylique dans toutes les transpositions où celle-ci est possible.

§ I. — *Mécanisme des transpositions moléculaires.*

1° La migration phénylique précède la formation du vinylique. — La question de savoir si la migration phénylique précède la formation du vinylique, ou si elle en est la conséquence, a déjà été examinée à plusieurs reprises par M. TIFFENEAU⁽¹⁾, à propos de diverses transpositions intéressant les glycols aromatiques et les halohydrines correspondantes.

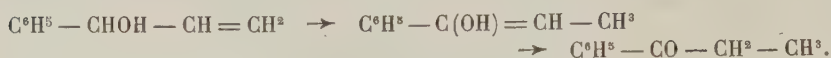
Tous les arguments envisagés se sont trouvés en faveur de la première hypothèse. Pour que la migration phénylique soit consécutive à la formation du vinylique, il faudrait que cette migration s'effectue en même temps que l'isomérisation du vinylique :



Or, les éthers oxydes correspondant à ces alcools s'hydrolysent toujours sans transposition ; de plus, l'étude de l'isomérisation de l'alcool phénylallylique secondaire a montré que l'alcool viny-

1. *Ann. Ch. Phys.* [8], **10**, 336-340 ; **16**, 238-245.

lique intermédiairement formé s'isomérise normalement sans transposition en propiophénone :



D'autre part, la formation primaire d'alcool vinylique est impossible avec les iodhydrines à fonction alcool secondaire, telles que l'iodhydrine du phénylcyclohexanediol 4.2 qui, cependant, se transpose avec migration phénylique en phénylacétone. Sans doute, on peut objecter que cette iodhydrine répond à la formule isomère capable de former un alcool vinylique :

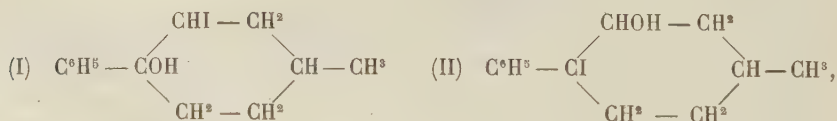


mais il est évident qu'un tel alcool vinylique devrait se transformer en aldéhyde hydratopique et non en phénylacétone ; en tout cas, il ne pourrait donner cette dernière qu'à la faveur d'une migration du méthyle et non plus du phényle :

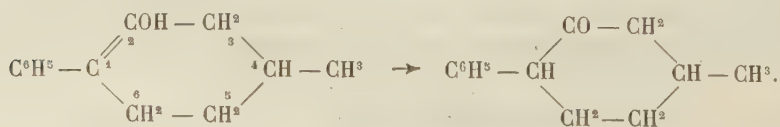


Or, l'étude des homologues a montré à M. TIFFENEAU que, là encore, c'est toujours le phényle qui migre et non les radicaux alcoylés.

Dans le cas que j'ai spécialement étudié ici, on est conduit aux mêmes conclusions. Des deux iodhydrines théoriquement possibles :



l'une (I) ne peut pas primitivement et avant toute migration fournir d'alcool vinylique ; quant à l'autre (II), elle conduit à un alcool vinylique dont l'isomérisation fournirait une phénylméthylcyclohexanone différente de celle que j'ai obtenue :

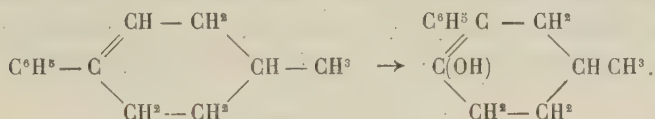


Pour qu'un tel alcool vinylique puisse conduire au résultat observé, il faudrait dans ce cas qu'il y ait eu migration en 5 du méthyl placé en 4; une telle migration serait non seulement invraisemblable; mais de plus elle serait en désaccord absolu avec tous les phénomènes de transposition jusqu'ici connus où le radical migrateur est toujours situé au voisinage de la fonction attaquée par le réactif.

En définitive, de tous les cas examinés par M. TUFFENEAU, aussi bien que de celui envisagé ici, il ressort que la formation de vinyliques n'est pas un phénomène primaire antérieur à la migration et provoquant ce phénomène.

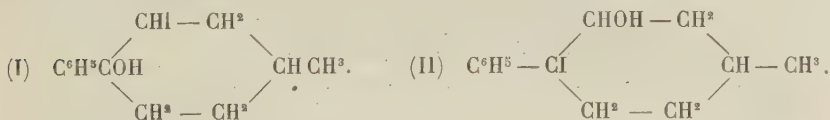
Par voie d'exclusion, on pouvait donc conclure que la formation des vinyliques est, au contraire, postérieure à la migration. J'ai pu, pour ma part, démontrer objectivement qu'il en est réellement bien ainsi, par l'isolement et l'étude des alcools vinyliques formés au cours des transpositions moléculaires que j'ai décrites ici.

L'examen des produits d'oxydation de ces alcools m'a, en effet, montré expérimentalement que ces alcools n'ont plus la structure du carbure initial, mais que le radical phényl y a réellement bien émigré sur le carbone voisin :



2° Structure de l'iodhydrique du phénylméthylcyclohexanediol. —

De la formule de constitution ainsi établie pour les alcools vinyliques que j'ai isolés, il est maintenant possible de remonter à celle de l'iodhydrique initiale. Nous avons déjà vu ci-dessus qu'on pouvait attribuer à celles-ci les deux formules isomères :



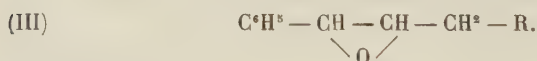
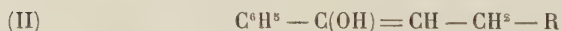
Il est de toute évidence que seule la formule I concorde avec la formation d'un vinylique tel que celui formulé plus haut et isolé par moi. Quant à la démonstration objective de cette formule, elle n'a pu être réalisée faute de méthode sûre. Je dois cependant faire

remarquer que cette formule I, déduite de la structure rigoureusement établie du vinylique, confirme la règle générale énoncée par M. TIFFENEAU ⁽¹⁾, concernant la fixation de l'acide hypoiodéux, l'oxhydrile se portant toujours sur le carbone le plus substitué et, à égalité de substitution, sur le carbone voisin du radical aromatique.

C'est seulement avec le styrolène qu'une vérification expérimentale de cette règle a pu jusqu'ici être faite ⁽²⁾, mais tous les exemples actuellement connus peuvent y être rattachés et confirment mes conclusions sur la structure (I) de l'iodhydrine du phényl cyclohexène et de ses homologues.

3° Mode d'élimination de l'acide iodhydrique. — Les résultats que j'ai obtenus permettent de confirmer les idées émises par M. TIFFENEAU sur le mode d'élimination de HI, par arrachement simultané de ses éléments sur le même atome de carbone qui leur sert de support.

M. TIFFENEAU avait déjà montré qu'on ne peut admettre que cette élimination de HI puisse s'effectuer entre l'iode de la fonction halogonée et l'un quelconque des atomes d'hydrogène des carbones voisins; c'est ainsi que pour une iodhydrine telle que $C^6H^5 - CHOH - CHI - CH^2R$ aucune des trois combinaisons suivantes, seules théoriquement possibles, n'est acceptable :



Je ne reviendrai pas sur les nombreuses raisons qu'on peut invoquer à ce sujet, d'autant que pour ce qui concerne les modes I et II j'ai déjà eu l'occasion d'exposer plus haut quelques faits qui peuvent également s'appliquer ici.

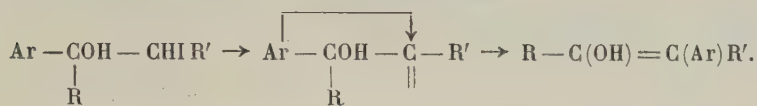
Je me contenterai de faire remarquer que l'isolement d'alcools vinyliques dans les réactions que j'ai étudiées exclut la formule III concernant la formation intermédiaire d'oxydes d'éthylène précurseurs du phénomène migrateur. La persistance de la

1. TIFFENEAU : *Ann. Ch. Phys.*, [8], **10**, 337; *Rev. gén. des Sc.* (1907), p. 593.

2. TIFFENEAU et FOURNEAU : *Bull. Soc. Chim. France*, [4], **15** (1914).

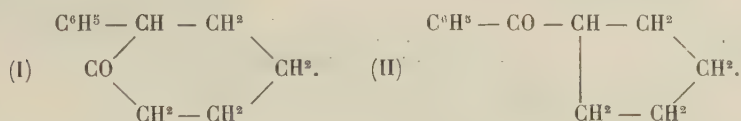
fonction OH dans ces alcools vinyliques montre qu'il faut rejeter toute interprétation où cette fonction serait supprimée.

Ainsi, par voie d'exclusion, on arrive au seul mode d'élimination de HI sur un même atome de carbone tel que le montre le premier des schémas ci-dessous. Le mécanisme des transpositions moléculaires des iodhydrines de glycols doit donc s'écrire :



§ 2. — *Prépondérance de la migration phénylique.*

J'ai déjà exposé dans mon introduction à ce travail que dans la série du phénylcyclohexane on peut, consécutivement à l'élimination de HI sur un des carbones du noyau cyclohexanique, prévoir deux ordres de transpositions : l'une avec rupture et migration phénylique conduit à la phénylcyclohexanone (I), l'autre avec rupture de la chaîne fermée et migration du tronçon vers un nouvel atome de carbone devrait conduire au benzoylcyclopentane (II) :



J'ai établi dans les deux chapitres précédents que la réaction migratrice qui conduit à la cétone (II) ne se produit pas et qu'ainsi la migration phénylique l'emporte d'une façon exclusive sur toute autre migration. On savait déjà que le radical phényle émigre de préférence à tout autre radical alcoolique, mais ce fait n'est pas suffisant pour expliquer que la migration (II) ne se soit pas produite ici; en effet, on sait qu'en série grasse⁽¹⁾ les iodhydrines de glycols ne provoquent pas de migration des radicaux alcoylés, situés au voisinage de la fonction halohydrine.

Au contraire, dans la série cyclohexanique, on sait que cette

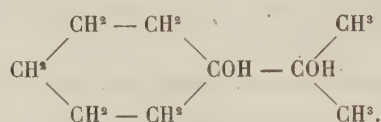
1. DE RESSÉQUIER. *Bull. Soc. Chim. France* [4], **45**, 175-186 (1914).

migration est de règle, puisqu'elle conduit à des dérivés cyclopentaniques.

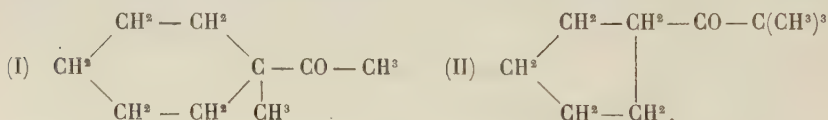
Si donc, dans le cas étudié ici, il ne s'est pas produit de transposition avec passage du noyau cyclohexanique au noyau du cyclopentane, mais seulement une migration phénylique, c'est qu'on est en droit de conclure que, d'une façon générale, un même processus de dissociation (élimination de H^2O) ne peut orienter la réaction que dans un sens unique.

Certains faits paraissant s'opposer à cette manière de voir, je vais montrer qu'il s'agit, dans ce cas, d'une contradiction seulement apparente.

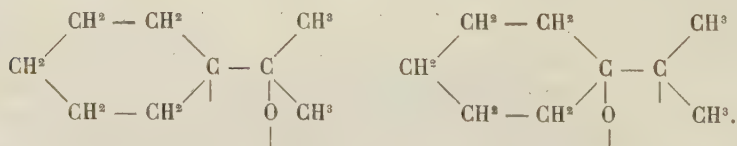
M. TARBOURIECH ⁽¹⁾ a montré que le glycol bitertiaire suivant



subit la transposition pinacolique en fournissant deux produits qui témoignent de deux migrations différentes : dans l'une, c'est un méthyle qui émigre (I); dans l'autre, c'est l'un des CH^2 du noyau qui se détache et vient se souder sur un nouvel atome de carbone (II) :



Or, ces deux migrations distinctes témoignent tout simplement de la coexistence de deux processus différents dans l'élimination de H^2O :



Elles n'infirmant donc en rien notre manière de voir. Il en est de même pour les faits observés par MONTAGNE avec des oxydes

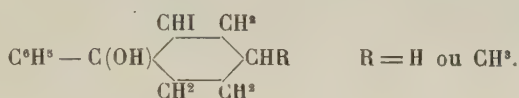
1. TARBOURIECH. *C. R. Ac. Sc.* 456, 75 (1913).

d'éthylène, ceux-ci pouvant se rompre sous deux formes distinctes et conduire ainsi à deux produits différents.

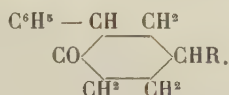
Ainsi, les faits que j'ai observés, concernant l'unité de l'orientation des réactions transpositrices, provoquées par le départ de HI sur un même atome de carbone, me permettent d'admettre qu'un processus unique de dissociation ne doit pouvoir orienter la réaction transpositrice que dans un sens unique.

CONCLUSIONS

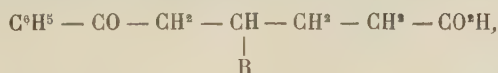
1° Le phénylcyclohexène et son homologue, le paraméthylphénylcyclohexène, fixent facilement les éléments de l'acide hypoiodéux avec formation des iodhydrines des glycols correspondants :



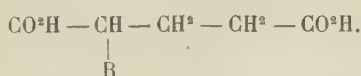
2° Ces iodhydrines sont transformées par l'azotate d'argent en phénylcyclohexanones dans lesquelles le phényle a, par rapport au méthyle, émigré du carbone en para au carbone en méta :



Cette nouvelle position du groupe phényle est démontrée par deux oxydations successives : l'une permanganique conduit à un acide benzoylvalérique γ -alcoylé :



l'autre, chromique, scinde ce dernier composé en acide benzoïque et en acide glutarique α -alcoylé :



Cette transformation des iodhydrines du phénylcyclohexane en

phénylcyclohexanones, constitue un nouvel exemple de transpositions moléculaires par migration phénylique :

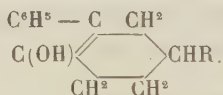


transpositions analogues en tous points à celles que fournissent les iodhydrines dérivées des carbures aromatiques à chaîne pseudoallylique ⁽¹⁾ $\text{Ar} - \text{C}(\text{CH}^3) = \text{CH}^2$:

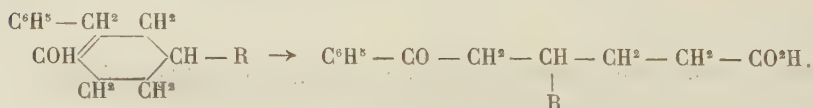


3° Toutefois, les transpositions moléculaires des iodhydrines de la série du phénylcyclohexane présentent une particularité qu'on n'observe pas dans les autres séries.

Les alcools vinyliques qui, d'après M. TIFFENEAU, devraient se former intermédiairement dans toutes ces transpositions, ont pu ici être isolés. J'ai, en effet, obtenu à côté des phénylcyclohexanones ci-dessus formulées, les alcools vinyliques correspondants :



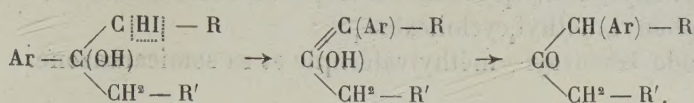
Ces alcools vinyliques sont transformables par hydrolyse en les cétones correspondantes; et, ce qui prouve que dans ces alcools le groupe phényle a déjà émigré en α et que par conséquent la migration ne se produit pas au cours de l'hydrolyse, c'est que l'oxydation permanganique de ces alcools fournit les mêmes acides benzoylvalériques γ -alcoylés que les phénylcyclohexanones isomères :



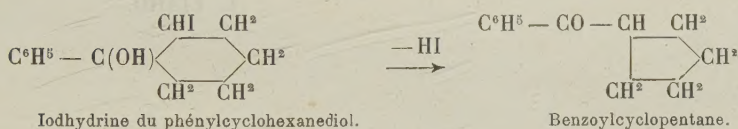
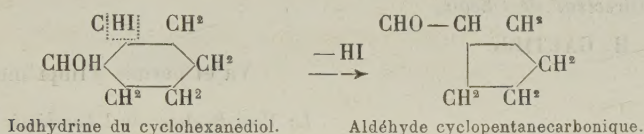
4° Ainsi, la migration phénylique précède la formation de l'al-

1. BÉHAL et TIFFENEAU. *Bull. Soc. Chim. France* (3), 25, 275 (1901).

cool vinylique et le mécanisme général de la transposition des iodhydrines aromatiques peut, comme l'a proposé M. TIFFENEAU, être formulé de la façon suivante :



5° Aucun dérivé cétonique autre que les phénylcyclohexanones n'a pu être caractérisé dans les produits de l'action de l'azotate d'argent sur les iodhydrines de la série du phénylcyclohexane ; il ne s'est donc pas formé concomitamment de benzoylcyclopentane comme on aurait pu le prévoir d'après ce qui se passe pour les iodhydrines de la série du cyclohexane (1).



Ainsi, l'élimination de HI sur un même atome de carbone ne provoque qu'une seule rupture carbonée, celle du groupe phényle, et il semble bien, d'une façon générale, qu'un même processus de dissociation ne peut orienter la réaction que dans un sens unique. Si dans certaines réactions on peut observer une orientation mixte, c'est que le processus initial de dissociation, quelle qu'en soit la cause, est lui-même polymorphe.

*
* *

Les composés nouveaux que j'ai décrits dans ce travail, sont :

L'iodhydrine du phénylcyclohexanediol ;

La phénylcyclohexanone, et sa semicarbazone ;

1. TIFFENEAU. *Bull. Soc. chim. France* [4], 15, 79-80.

Le phényl₁cyclohexène₁ol₁ et son éther acétique;
L'iodhydrine du phényl₁méthyl₁cyclohexanediol_{1,2};
La phényl₁méthyl₁cyclohexanone₁ et sa semicarbazone;
Le phényl₁méthyl₁cyclohexène₁ol₁;
L'acide δ-benzoyl γ-méthylvalérique et sa semicarbazone.

Vu et bon à imprimer :

Le Président de la thèse,
BÉHAL.

Vu :

Le Directeur de l'Ecole,
H. GAUTIER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

